

На правах рукописи

МАРКЕЛОВА ЕЛЕНА АЛЕКСАНДРОВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ХРОНОТЕРАПИИ ПРИ
МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ**

14.01.30 – Геронтология и гериатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Белгород 2020

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

Научный руководитель -

доктор медицинских наук, профессор **Агарков Николай Михайлович**

Официальные оппоненты:

Агеев Фаиль Таипович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

Маль Галина Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой фармакологии

Защита диссертации состоится «28» августа 2020 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета БелГУ.14.03 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» по адресу: 308015, г. Белгород, Народный бульвар 21, корпус 19.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» www.bsu.edu.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
доцент

Осипова Ольга Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования.

Ассоциированный с артериальной гипертензией (АГ), нарушениями липидного и углеводного обмена метаболический синдром (МС) в пожилом и старческом возрасте, представляет одну из приоритетных проблем современного здравоохранения различных стран. В настоящее время отдельные исследователи рассматривают АГ именно в рамках проявления МС [Сергеева В. В. и др., 2013]. Анализ взаимоотношений АГ и МС- наиболее часто обсуждаемая проблема специалистов по терапии, кардиологии, эндокринологии и геронтологии, что обусловлено высокой распространенностью данного симптомокомплекса в популяции. Распространенность МС, в состав которого входит АГ, в индустриальных государствах в современных условиях увеличилась и достигает 44,9% в Японии [Toshima T.etal, 2019] и 50,9% в Испании [Ascaso J.F. et al, 2011]. В целом же на планете МС в совокупности с отдельными компонентами, в том числе АГ, поражает 20-25% взрослого населения [Ibrahim M.S.. etal, 2019]. Распространенность МС во взрослой популяции России составляет около 24% [Рыжак Г.А., Желтышева Ж.А., 2012].

АГ при МС рассматривается исследователями как ведущий фактор риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний и осложнений и особенно у пациентов пожилого возраста [Рыжак Г.А., Желтышева Ж.А., 2012; Сергеева В.В. и др.,2013;WilleE. etal, 2011;ZhangJetal, 2019].При присоединении к АГ МС возрастает риск развития сердечно-сосудистых осложнений в 2-3 раза, а риск сахарного диабета и смерти от всех причин - в 5 раз по сравнению с больными без МС [Ibrahim M.S.. et al, 2019]. Установлено, что число больных АГ в мире в 2015г. составляло 1,13 миллиардов человек, и эта патология стала причиной 10 миллионов смертей и более 200 миллионов случаев инвалидности [Forouzanfar M. etal, 2016]. Наличие у пациентов с АГ при МС сопряжено с высокими затратами на их лечение, оцениваемыми в Германии, Испании и Италии соответственно в 24 427, 1900 и 4877 миллионов евро в год и прогнозируемом к 2020 г. росте этих расходов на 59%, 179% и 157% [WilleE. et al, 2011].

АГ в большинстве стран встречается у 50-60% пожилых людей [Сатыбалдиева А.Д. и др., 2017], а в нашей стране в названной возрастной когорте достигает 75-80% [Сергеева В.В. и др.,2013]. Показано увеличение распространенности МС среди населения в связи с повышением возраста [Рыжак Г.А., Желтышева Ж.А., 2012]. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют что частота МС увеличивается постепенно по мере старения организма, резко возрастая у лиц старше 50 лет и достигает максимального значения в 60-69 лет [Красильников А.В., Азин А.Л., 2011]. Тенденция к непрерывному повышению лиц с МС, наблюдаемая в пожилом и старческом возрасте, позволяет считать МС как возрастассоциированное заболевание [Красильников А.В., Азин А.Л., 2011]. Среди лиц в возрасте 60 лет и старше МС выявляется в 50% случаев [CeskaR.,2008] и с учетом тенденций современной демографической ситуации число таких больных будет возрастать

[Каладзе Н.Н. и др., 2017]. Прогнозируется повышение данной патологии в мире и в России [Альмуханова А.Б, Перемитина А.Д.,2018].

МС у больных пожилого и старческого возраста протекает тяжелее, с более выраженными нарушениями углеводного обмена и поражением сердечно-сосудистой системы [Гаспарян Э.Г. и др., 2008]. Однако при изучении МС редко рассматриваются клинические варианты и особенности течения у лиц пожилого и старческого возраста [Баллюзек М.Ф., 2004; Желтышева Ж.А., 2012], редко обсуждается взаимосвязь тревожно-депрессивных расстройств с МС [Джериева И.С. и др. 2015; Михайловская М.С. и др., 2015]. АГ при МС оказывает негативное влияние на формирование у пожилых когнитивных нарушений [Сергеева В.В. и др., 2013]. Однако последние, как и тревожно-депрессивные расстройства, в указанной возрастной группе больных АГ при МС недостаточно отражены в научных публикациях.

АГ у пожилых при МС сочетается преимущественно с гиперхолестеринемией [Баллюзен М.Ф., 2004], а последняя считается особенно неблагоприятным клиническим проявлением МС по сравнению с АГ и ожирением. Однако, по мнению Рыжак Г.А., Желтышевой Ж.А. [2012], у пожилых женщин с МС, АГ и ишемической болезнью сердца (ИБС) ведущими нарушениями, влияющими на прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, являются ожирение и в меньшей степени дислипидемия и АГ. Кроме того, несмотря на значительное количество исследований липидного обмена при обсуждаемой патологии, выявивших в ряде случаев уровень общего холестерина в референсном диапазоне [Ефременко Ю.Р. и др., 2012], остается неизвестной информативность всех показателей липидтранспортной системы.

Развитие МС, как продемонстрировано в единичных исследованиях последних лет на основе определения 2-3 интерлейкинов [Каримова А.М.,2008; Салихова А.Ф.,2015; Ханмурзаева Н.Б.,2015], обусловлено участием системных интерлейкинов. В тоже время изучение широкого спектра провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов у больных АГ при МС в возрастном аспекте не выполнялось. Выделение диагностически значимых интерлейкинов в сыворотке крови при МС с АГ с количественной оценкой их информативности как среди молодых, так и пожилых пациентов, не проводилось.

При изучении у больных АГ при МС, в том числе пожилого возраста, не анализируются циркадианные ритмы и соответствующие показатели артериального давления, выделение которых позволяет проводить медикаментозную терапию в соответствии с индивидуальными суточными биоритмами АД [Шуркевич Н.П. и др., 2016], что способствует повышению эффективности лечения пациентов с АГ при МС [Скибицкий В.В. и др., 2016]. Однако антигипертензивная хронотерапия у пожилых больных АГ при МС применяется редко. Лечение АГ при МС у лиц пожилого возраста требует разработки особых подходов к антигипертензивной терапии, поскольку АГ у таких пациентов отличается значительной рефрактерностью к лечению [Пурыгина М. и др., 2010]. Монотерапия у данных больных редко позволяет

достичь целевого уровня АД и поэтому возрастает роль комбинированной терапии с использованием фиксированных комбинаций препаратов [Пурьгина М. и др., 2010]. Потребность в комбинированной терапии АГ в России достигает 70,7% [Леонова М.В., 2015]. Патогенетически обоснованной, по мнению Подзолкова В.И. и др.[2017], для лечения пациентов с АГ на фоне сахарного диабета нарушенной толерантности к глюкозе и/или МС называется фиксированная комбинация (ФК) амлодипина, лизиноприла и розувастатина. Однако в гериатрической клинической практике этот препарат у больных АГ при МС как по традиционной схеме, так и в режиме хронотерапии не применялся, хотя указанная ФК считается перспективной [Подзолков В.И и др., 2017].

Степень разработанности темы

АГ при МС во многих странах, является актуальной проблемой гериатрии, увеличение частоты которой прогнозируется во многих странах, в том числе и в России в связи с постарением населения [Альмуханова А.Б., Перемитина А.Д., 2018; Каладзе Н.Н. и др., 2017]. Прогрессирование заболевания сопровождается формированием гериатрических синдромов, когнитивных нарушений [Сергеева В.В. и др., 2013; Джериева И.С. и др.,2015] и старческой астении, являющихся недостаточно изученными у больных пожилого возраста.

Анализируемые нарушения липидного обмена в разных возрастных группах больных АГ при МС, в том числе у пожилых, полно отражены в научных публикациях, но эти результаты противоречивы [Hancu 2004; Wang 2012]. Отсутствуют сведения о прогностической значимости показателей липидного спектра у пациентов с АГ при МС в пожилом возрасте. Несмотря на доказанность интерлейкинов в развитии АГ, они остаются недостаточно изученными у гериатрических пациентов с АГ при МС.

Традиционные схемы терапии больных АГ при МС пожилого возраста не всегда являются эффективными [Скибицкий В.В. и др., 2016; Токтарова Ж.Ж., Сарсебаева Г.С.; Остроумова О.Д., Зыкова А.А., 2011;Шилов А.М. и др., 2014], не учитывают суточные ритмы АД и нуждаются в совершенствовании на основе принципов и методов хронобиологии [Шуркевич Н.П. и др., 2016], позволяющих оптимизировать и индивидуализировать антигипертензивное лечение. Известно о применении ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина у больных старше 40 лет с АГ [Бланкова Н.З. и др.,2017], но отсутствуют клинические исследования по использованию этой ФК у пожилых пациентов с АГ при МС [Подзалков В.И. и др., 2017]. Недостаточно изученным остаётся качество жизни больных АГ при МС пожилого возраста, повышение которого может быть достигнуто за счёт оптимальной медикаментозной терапии.

Цель исследования

Оптимизация антигипертензивной хронотерапии фиксированной комбинацией амлодипина, лизиноприла и розувастатина при метаболическом синдроме в пожилом возрасте на основе выявленных нарушений циркадианных

ритмов артериального давления, клинических проявлений заболевания и их информативности.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-лабораторные изменения, когнитивные и тревожно-депрессивные нарушения при метаболическом синдроме с артериальной гипертензией в пожилом возрасте.

2. Определить прогностическую значимость показателей липидтранспортной системы и сывороточных интерлейкинов в прогрессировании артериальной гипертензии при метаболическом синдроме в пожилом возрасте.

3. Выявить циркадианные биоритмы и их параметры для артериального давления и частоты сердечных сокращений у пожилых пациентов с артериальной гипертензией при метаболическом синдроме для обоснования оптимизации хронотерапии.

4. Осуществить антигипертензивную терапию фиксированной комбинацией амлодипина, лизиноприла и розувастатина у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме пожилого возраста и оценить её влияние на синхронизацию циркадианных ритмов артериального давления и частоты сердечных сокращений.

5. Провести анализ влияния хронофармакотерапии фиксированной комбинацией амлодипина, лизиноприла и розувастатина на липидный, углеводный обмен, когнитивные, тревожно-депрессивные нарушения и качество жизни пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией при метаболическом синдроме.

Научная новизна

1. Впервые получены сравнительная характеристика и связи различных психоэмоциональных нарушений с интерлейкиновым и липидным спектром у пожилых больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме, представленные преимущественно расстройством депрессивного спектра, средним уровнем ситуативной и личностной тревожности.

2. Впервые у гериатрических пациентов с артериальной гипертензией при метаболическом синдроме выделены наиболее информативные для диагностики и прогнозирования показатели липидного обмена и сывороточные интерлейкины: общий холестерин, липопротеиды низкой плотности, лептин, интерлейкины 8, 1 β , 4 и 10.

3. Установлены временные рассогласования циркадианных ритмов гемодинамики у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме пожилого возраста, заключающиеся в десинхронизации акрофаз и ортофаз, в различии амплитуды колебаний и продолжительности периода систолического, диастолического, пульсового артериального давления, частоты сердечных сокращений структуры суточного профиля артериального давления,

на основе которых обоснована антигипертензивная хронотерапия фиксированной комбинацией амлодипина, лизиноприла и розувастатина.

4. Впервые в гериатрической клинической практике реализована антигипертензивная хронотерапия фиксированной комбинацией амлодипина, лизиноприла и розувастатина у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией при метаболическом синдроме, показаны особенности и преимущества превентивной хронотерапии в сравнении с вечерней хронофармакотерапией и традиционным лечением на достижение целевого уровня артериального давления, улучшение хронограммы, синхронизацию параметров циркадианных ритмов артериального давления, частоты сердечных сокращений.

5. Выявлены эквивалентные эффекты превентивной хронотерапии и вечернего применения фиксированной комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина на показатели липидного, углеводного обмена, безопасности, ситуативную тревожность, депрессивный статус и превосходство превентивной хронотерапии по снижению лептина, личностной тревожности, улучшению когнитивных функций и качества жизни пожилых больных, страдающих артериальной гипертензией при метаболическом синдроме.

6. Впервые проведена комплексная оценка клинической и фармако-экономической эффективности двух вариантов комбинированной хронотерапии в режиме превентивной хронотерапии и вечернего приёма фиксированной комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина на пожилых пациентов с артериальной гипертензией при метаболическом синдроме и показаны преимущества превентивной хронотерапии.

Научно-практическое значение работы

Полученные результаты развивают теоретические аспекты особенностей патогенеза артериальной гипертензии при метаболическом синдроме в пожилом возрасте, ассоциированных прежде всего с более высоким уровнем общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, сывороточных интерлейкинов 8, 1 β , 4 и 10.

Выявленный комплекс кардиологических, неврологических, гастроэнтерологических, когнитивных жалоб, объективных показателей когнитивных нарушений, тревожности, депрессии, изменений липидного обмена и иммунорегуляторных реакций, циркадианных ритмов и временного рассогласования параметров биоритмов артериального давления у пожилых больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме позволяют улучшить диагностику и профилактику рассматриваемых заболеваний.

Клинически обоснованы и реализованы в гериатрической практике два варианта антигипертензивной хронотерапии фиксированной комбинацией амлодипина, лизиноприла и розувастатина и доказана их высокая эффективность по снижению офисного и достижению целевого уровня артериального давления, синхронизации и нивелированию параметров циркадианных ритмов гемодинамики, улучшению показателей суточного мониторирования артериального давления, липидного и углеводного обмена,

психологического статуса, качества жизни и редкой частоты побочных явлений.

Выявлены преимущества и особенности влияния превентивной хронотерапии фиксированной комбинацией амлодипина, лизиноприла и розувастатина на индекс времени и вариабельность систолического и диастолического артериального давления в дневные и ночные часы больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме пожилого возраста, что имеет практическое значение для улучшения и индивидуализации медикаментозного лечения указанного контингента пациентов.

Методология и методы диссертационного исследования

Методологической основой настоящего исследования являлись концепции старения и нарушения регуляции биологических ритмов организма, приводящих к формированию полиморбидной патологии и, в частности, развитию артериальной гипертензии при метаболическом синдроме, отличающейся в пожилом возрасте резистентностью к монотерапии и требующей применения комбинированной фармакотерапии в соответствии с особенностями циркадианных биоритмов гемодинамики.

Для решения поставленных задач использовались клинические, биохимические, инструментальные, иммунологические, антропометрические, социологические, статистические методы исследования, включающие обработку данных с применением стандартных статистических пакетов, параметрических и непараметрических критериев, оценки информативности на основе отношения шансов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме в пожилом возрасте в плане гериатрического статуса проявляется лёгкими и умеренными когнитивными нарушениями, средним уровнем ситуативной и личностной тревожности, более выраженными расстройствами депрессивного спектра по сравнению с пациентами среднего возраста.

2. Выделение информативных показателей липидного обмена (липопротеидов низкой плотности, общего холестерина) и интерлейкинового профиля (интерлейкинов 8, 1 β , 4 и 10) обеспечивают определение риска и прогнозирование прогрессирования артериальной гипертензии при метаболическом синдроме у гериатрических пациентов.

3. Анализ циркадианных ритмов систолического, диастолического, пульсового артериального давления и частоты сердечных сокращений у пожилых больных с артериальной гипертензией при метаболическом синдроме позволяет обосновать оптимизацию антигипертензивной хронотерапии.

4. Превентивная хронотерапия фиксированной комбинацией амлодипина, лизиноприла и розувастатина является более эффективной, чем вечерний и традиционный приём данного препарата по клиническим, хронобиологическим и лабораторным показателям.

Степень достоверности и апробация результатов диссертации

Достоверность результатов диссертации обусловлена соблюдением методических принципов организации и проведения научных исследований, репрезентативным объёмом клинических наблюдений, использованием адекватных методов статистического анализа.

Основные результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на: научной конференции «Интегративные процессы в образовании и медицине - 2011» (Курск, 2011), на XIV международной научно-технической конференции «Медико-экологические информационные технологии - 2011» (Курск, 2011), международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины и геронтологии» (Москва, 2018), научной конференции «Интегративные тенденции в медицине и образовании - 2019» (Курск, 2019), XXXII Всероссийской научно-технической конференции студентов, молодых учёных и специалистов «Биотехнические, медицинские и экологические системы, измерительные устройства и робототехнические комплексы. Биомедсистемы - 2019» (Рязань, 2019).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую практику ОБУЗ «КГКБ №4 КЗКО» (г. Курск), НУЗ «Центральная поликлиника ОАО РЖД» (г. Москва), «КГКБ №6 КЗКО» (г. Курск), МЗ Республика Татарстан ГАУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» (Г. Казань), в образовательный процесс ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

Личный вклад автора

Личное участие автора в получении результатов, представленных в диссертации, заключается в анализе отечественных и зарубежных публикаций по рассматриваемой проблеме, определении цели и задач исследования, организации и проведении клинических и лабораторных исследований, формировании групп наблюдения, анализе и обработке данных, написании диссертации и автореферата, подготовке и публикации научных статей.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 7 статей в журналах из перечня ВАК и 8 тезисов докладов и материалов конференций.

Структура и объём диссертации

Диссертация состоит из оглавления, введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 184 отечественных и 91 иностранных публикаций. Работа изложена на 144 страницах, иллюстрирована 42 таблицами и 16 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследование выполнялось с учётом предъявляемых требований к научным работам, обозначенной цели и задач, с формированием необходимых групп на каждом из этапов исследования, дизайн которого представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 - Дизайн исследования

На первом этапе исследования изучены клинические и лабораторные проявления АГ при МС у больных пожилого и среднего возраста. Для выявления указанных проявлений АГ при МС сформировано три группы: 1-я основная, 2-я основная и контрольная. 1-я основная группа представлена 74 пациентами в возрасте 60 - 74 года с наличием АГ без МС, 2-я основная – 125 пациентами с АГ при МС пожилого возраста. Контрольная группа представлена 80 пациентами в возрасте 45 – 59 лет с АГ при МС.

Критериями включения в исследование являлись: возраст не менее 45 и не более 74 лет, наличие МС, первичная АГ 1-2-й степени, письменное информированное согласие на обследование и использование полученных результатов в научных целях.

При диагностике МС учитывались критерии, изложенные в «Рекомендациях экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома» 2-го пересмотра.

Диагностика АГ основана на «Национальных рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии» 4 – го пересмотра.

Критериями исключения выступали: возраст <45 и> 74 лет, наличие сахарного диабета I и II – го типа, стенокардия покоя и напряжения III–IV ФК, ХСН - III–IV ФК, аритмии, АГ – III - IV степени; деменция, психическое заболевание и недееспособность; почечная, печеночная недостаточность, злокачественное новообразование; наличие за последние полгода перенесенного острого инфаркта миокарда, аортокоронарного шунтирования, чрезкожного коронарного вмешательства, острого нарушения мозгового кровообращения, острого воспалительного процесса; наличие когнитивных нарушений тяжелой степени, синдрома старческой астении.

Основные клинико – демографические характеристики пациентов 1-й, 2-й основной и контрольной групп приведены в таблице 1.

Таблица 1 - Основные клинико – демографические характеристики пациентов основной и контрольной групп

Показатель и патология	Контрольная группа, n=80	1-я Основная группа, n = 74	2-я Основная группа, n = 125
Средний возраст, лет	56,4±1,8	69,6± 2,5	68,9 ± 2,6
Пол(мужчины/женщины), абс.ч	36/44	34/40	52/73
Индекс массы тела, кг/м ²	31,5±0,9	22,7±1,2	31,1±1,1
Курение, %	32,5±5,2	25,7±5,1	30,4±4,1
Инвалидность, %	18,8±4,4	9,5±3,4	41,6,±4,4
Отдельное проживание, %	31,2±5,2	40,5±5,7	35,2±4,3

Как видно из таблицы 1 исследуемые группы больных достоверно не отличались по наличию курения, виду проживания. Вместе с тем, по ведущему признаку – индекс массы тела – выявлены достоверные различия с более высоким значением в 2-й основной и контрольной группах.

У всех включенных в исследование пациентов основной и контрольной групп на 1-м этапе проводилось изучение: жалоб, показателя полиморбидности по классам заболеваний, ведущей сопутствующей патологии, антропометрических показателей, когнитивных нарушений, тревожности, депрессивных расстройств, показателей липидтранспортной системы, артериального давления (АД), сыровоточных интерлейкинов.

Антропометрическое обследование проводилось в соответствии с «Рекомендациями экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома» 2-го пересмотра.

Классификация ожирения проводилась на основании вышеуказанных рекомендаций.

Изучение когнитивных нарушений проводилось по шкале MMSE – Mini-Mental-State-Examination [Folstein M.F. et al, 1975], ситуативной и личностной тревожности – по тесту Спилбергера-Ханина [Ханин Ю.Л., 1978], депрессивного состояния – по шкале Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D) [Андрющенко А.В. и др., 2003].

Среди показателей липидного обмена изучали содержание общего холестерина, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП, триглицеридов, лептина, коэффициент атерогенности. Содержание липидов определяли в сыворотке крови натощак посредством биохимического автоматического анализатора “KoneLab 300”. Коэффициент атерогенности рассчитывали по общепринятой формуле. Оценку липидных параметров производили с учетом критериев для МС. Уровень лептина в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест системы DRV (Германия).

Для выделения информативных параметров липидного профиля рассчитывали отношение шансов (ОШ) по формуле: $ОШ = (axd)/(bxc)$, где *a* – наличие данного показателя в основной группе, *b* – отсутствие данного показателя в основной группе, *c* – наличие этого показателя в контрольной группе, *d* – отсутствие данного показателя в контрольной группе [Айвазян С.А. и др., 2001]. При построении прогностических моделей применялся метод многомерного логистического регрессионного анализа и программа “Statistica 6.0”. Математическая модель проверялась на адекватность по критерию F (Фишера).

Офисное артериальное давление измеряли по методу Короткова Н.С.

Уровень интерлейкинов в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью набора “Протеиновый контур” (г. Санкт – Петербург). Оценка информативности и построение прогностической модели по сывороточным интерлейкинам выполнялись по ранее указанным формулам, использованных для аналогичных процедур в отношении параметров липидного обмена.

Данный этап исследования, как и последующий, выполнен в амбулаторных условиях на базе городской больницы №2 г. Курска в 2016 – 2018 гг.

В рамках **2-го этапа исследования** проведены клиническое обоснование и анализ эффективности антигипертензивной терапии у пожилых больных АГ при МС. Для этого в группе пациентов с АГ при МС пожилого возраста проведено исследование циркадианных ритмов гемодинамики и суточного профиля АД по данным суточного мониторирования АД.

Среди показателей циркадианных биоритмов АД и ЧСС в соответствии с рекомендациями специалистов по хронобиологии [Шуркевич Н.П. и др., 2017; Заславская Р.М. и др., 1996, 2000] на основе результатов двухдневного суточного мониторирования 183 больных с АГ при МС вычислялись общепринятые при хронобиологическом анализе показатели отдельно для

систолического, диастолического, пульсового АД и ЧСС: период ритма, акрофаза, ортофаза, амплитуда [Шуркевич Н.П. и др.,2017].

Помимо расчета рассмотренных показателей, для обоснования вариантов оптимизации АД проводилось выделение по результатам суточного мониторирования АД суточного профиля больных: *dippers* – снижение АД в ночное время на 10 – 22 %, *non – dippers* – снижение АД ночью на 0 – 9 %, *over – dippers* – снижение АД в ночные часы более 22% и *night-peakers*, у которых показатели АД ночью превышают величины дневного времени [Гапон Л.И. и др.,2005 Оракова Ф.Х и др., 2015].

В связи с выявленными нарушениями циркадианных биоритмов систолического, диастолического и пульсового АД, ЧСС и суточного профиля АД 183 обследованных больных пожилого возраста с АГ при МС случайным отбором разделены на 1-ю основную группу (63 пациента), 2-ю основную группу (62 пациента) и контрольную группу (58 пациентов). Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по основным клинико – демографическим показателям (таблица 2).

Таблица 2 - Основные клинико – демографические показатели больных АГ при МС пожилого возраста основной и контрольной групп до начала терапии

Показатель	Контрольная группа, n=58	1-я Основная группа, n=63	2-я Основная группа, n= 62
Возраст, годы	70,2±2,2	69,4±2,4	68,4±2,5
ИМТ, кг/м ²	31,4±1,1	30,2±1,3	32,4±1,2
Мужчины/женщины, абс. ч.	28/30	28/35	24/38
Длительность АГ, лет	10,6±2,5	9,8±2,7	10,3±2,8
1-ая степень АГ, %	38,6	36,5	33,9
2-ая степень АГ, %	61,4	63,5	66,1
Офисное систолическое давление, ммрт.ст.	163,8±3,8	162,8±3,7	164,3±4,3
Офисное диастолическое давление, ммрт.ст.	98,7±1,8	100,9±1,7	102,7±1,8
ЧСС, уд/мин	76,0±1,0	77,6±1,1	76,9±1,2

В 1-й основной группе в соответствии с полученными нами результатами антигипертензивная хронотерапия препаратом «Эквимер» («Гедеон Рихтер»), представляющим ФК амлодипина (5 мг), лизиноприла (10 мг) и розувастатина (10 мг) проводилась в вечернее время (в 20.00 часов). В 2-й основной группе больных АГ при МС пожилого возраста реализована превентивная хронотерапия этим же препаратом, когда лекарственный препарат принимался за 2 часа до акрофазы систолического АД в дозе 5мг+10мг+10мг один раз в сутки. В контрольной группе прием указанной ФК

проводился в той же дозе в утренние часы (традиционная схема). При недостаточной эффективности доза ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина корректировалась индивидуально.

Пациентам с АГ при МС пожилого возраста при включении в исследование и через 6 месяцев после антигипертензивной терапии при оценке ее эффективности проводилось комплексное обследование, включающее измерение офисного АД, суточное мониторирование АД, определение липидного профиля, иммунореактивного инсулина, глюкозы, индексов инсулино – резистентности, оценку безопасности, антропометрических показателей, тревожно – депрессивных и когнитивных нарушений, качества жизни.

Суточное мониторирование АД выполнялось с помощью портативного аппарата “SpaceLabsMedical” (США) в течении 26 – 27 часов с интервалом 15 минут в дневные часы, 30 минут – в ночной период (с 23 до 7 часов). При анализе суточного мониторирования АД определяли, помимо ранее указанных показателей циркадианных биоритмов гемодинамики и суточного профиля АД, за дневные и ночные часы систолическое, диастолическое АД, индекс времени и вариабельность систолического и диастолического АД по методике Рогоза А.Н. и др. [2007]. Указанные показатели рассчитывались с помощью специальной программы “КТ Result 2” (ЗАО “Инкарт”, Россия).

При анализе эффективности антигипертензивной терапии в основной и контрольной группах, изучались также когнитивные и тревожно – депрессивные нарушения, показатели липидного обмена по ранее рассмотренным и использованным на 1-м этапе методам исследования. Среди показателей углеводного обмена определялись: глюкоза натощак, иммунореактивный инсулин натощак, индекс Caro, НОМА – IR, инсулинорезистентности. Уровень глюкозы определяли на автоанализаторе “Expressplus” (Англия), иммунореактивного инсулина – иммуноферментным анализом с набором реактивов “InsulinELISA” (Германия).

Безопасность антигипертензивной терапии определяли по содержанию натрия, калия, мочевины, креатинина, активности аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы в крови на биохимическом автоанализаторе “KoneLab 300” с помощью наборов фирмы “Thermoelectron corporation” (Финляндия).

Качество жизни больных МС с АГ пожилого возраста анализировали с помощью анкеты SF – 36(Новик А.А. и др., 2007; Андреева Г.Ф. и др., 2009).

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с использованием стандартного пакета “Statistica 6.0”. Оценку достоверности различий в сравниваемых группах больных с АГ при МС пожилого возраста проводили по критерию Т – Уайта, U – Манна – Уитни. Достоверным считалось различие $P < 0,05$.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Субъективные симптомы, полиморбидность и антропометрические показатели у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме в пожилом возрасте

Среди пожилых пациентов 2-й основной группы достоверно выше распространенность кардиологических жалоб – $73,6 \pm 3,9$ против $57,5 \pm 5,5$ в контрольной группе и $24,4 \pm 5,00$ в 1-й основной на 100 обследованных. При этом больные часто предъявляют жалобы на боли в области сердца при физической нагрузке. Неврологические субъективные симптомы отметили 96,8%, 65,% и 73,0% больных, а когнитивные жалобы - 68,0%, 52,5% и 41,9% соответственно ($P < 0,001$).

Показатель полиморбидности в 2-ой основной группе составил $6,8 \pm 0,08$, в контрольной – $4,7 \pm 0,05$, а в 1-й основной - $4,3 \pm 0,07$ класса заболеваний ($P < 0,01$). У пожилых больных с АГ при МС в 5,4 раза выше частота перенесенного инфаркта миокарда; у каждого третьего по данным медицинских карт амбулаторных больных, имеется стенокардия напряжения I ФК, что достоверно выше в сравнении с контролем. В 2-ой основной группе достоверно чаще регистрируется в анамнезе мозговой инсульт ($14,4 \pm 3,1$ и $4,1 \pm 2,3$ на 100 обследованных в контроле) глаукома ($31,2 \pm 4,1$ и $10,8 \pm 3,6$), катаракта ($44,8 \pm 4,4$ и $18,9 \pm 4,6$), возрастная макулярная дегенерация ($48,0 \pm 5$ и $16,2 \pm 4,3$) на 100 обследованных соответственно. Однако частота хронических болезней почек, остеоартроза и остеоартрита, остеохондроза, онкологических заболеваний, хронического гастрита, язвенной болезни, анемии одинакова ($P > 0,05$).

Среди антропометрических показателей установлены достоверные различия по массе тела и ИМТ, составившие $84,3 \pm 1,3$ кг, $89,2 \pm 1,5$ кг и $60,0 \pm 1,1$ кг; $31,1 \pm 1,1$ кг/м², $31,5 \pm 0,9$ кг/м² и $22,7 \pm 1,2$ кг/м² в 2-й основной, контрольной и 1-й основной группах. У пациентов пожилого и среднего возраста с МС и АГ в $59,2 \pm 4,4\%$ и $72,4 \pm 5,0\%$ выявлена I степень ожирения.

Следовательно, у пациентов с АГ при МС пожилого возраста по сравнению с больными среднего возраста выше индекс полиморбидности, распространённость субъективных симптомов, но ниже частота ожирения I степени.

Психоэмоциональный статус пациентов с артериальной гипертензией при метаболическом синдроме

Оценка когнитивных нарушений показывает, что средний балл в 2-й основной, контрольной группах составил $17,1 \pm 0,2$, $22,8 \pm 0,2$ против $18,7 \pm 0,3$ в 1-й основной ($P < 0,001$), что соответствует умеренным и лёгким когнитивным нарушениям соответственно. С учетом составляющих шкал MMSE в 2-й основной группе доминируют выраженные нарушения памяти (31,2%) и концентрации внимания (24,0%). Уровень ситуативной тревожности в 2-й основной, контрольной и 1-й основной группах составляет $41,2 \pm 1,5$, $37,3 \pm 1,1$ и $28,4 \pm 0,9$ балла ($P < 0,001$), что соответствует среднему и низкому уровню тревожности. Личностная тревожность выше в 2-ой основной группе $48,3 \pm 2,0$ против $36,8 \pm 1,4$ в контрольной и $30,5 \pm 1,3$ балла в 1-й основной ($P < 0,001$) и

соответствует среднему, а в 1-й основной группе - низкому уровню личностной тревожности.

Депрессивный статус у больных АГ при МС оценен по среднему баллу ($21,6 \pm 0,8$ и $18,7 \pm 0,6$) шкалы CES-D как расстройства депрессивного спектра, но в 1-й основной группе ($13,1 \pm 0,1$ балла) - отсутствие депрессивных нарушений.

Установлено, что нарушения психоэмоциональной среды у пациентов с АГ при МС в пожилом возрасте более существенные, чем у больных АГ при МС среднего возраста и у пожилых с АГ без МС.

Информативность показателей липидного обмена и интерлейкинов у пациентов с артериальной гипертензией при метаболическом синдроме

У обследованных пациентов с АГ при МС выявлены существенные нарушения липидтранспортной системы с максимальным влиянием на формирование обсуждаемой патологии ЛПНП (таблица 3). Используя наиболее информативные показатели липидного обмена и многомерный регрессионный анализ разработана адекватная по критерию Фишера математическая модель: $Z(x) = \exp(-4,873 + 2,018x_1 + 1,354x_2 - 3,226x_7)$, где x_1 - уровень общего холестерина в крови, x_2 - ЛПНП, x_7 - лептина в крови. При $Z=12,3$ прогнозируется высокий риск прогрессирования АГ при МС.

Таблица 3 - Влияние нарушений липидного обмена на прогрессирование АГ при МС в пожилом возрасте по величине отношения шансов

Показатель липидного обмена	Отношение шансов	Доверительный интервал(95%)	P
Общий холестерин, x_1	6,489	6,245-7,053	0,003
ЛПНП, x_2	9,360	9,054-9,651	0,002
ЛПОНП, x_3	1,710	1,458-1,982	0,012
ЛПВП, x_4	1,169	0,875-1,428	0,014
Триглицериды, x_5	1,815	1,537-2,138	0,004
Коэффициент атератогенности, x_6	1,272	1,104-1,679	0,002
Лептин, x_7	2,523	2,318-2,827	0,003

Между уровнем общего холестерина, ЛПНП и нарушением когнитивных функций в 2-й основной группе установлена прямая средняя корреляционная связь $-r=+0,561$ и $r=+0,486$ ($P<0,01$) соответственно. В контрольной группе между данными показателями выявлена слабая прямая связь. Между уровнем депрессии и содержанием ЛПНП, общего холестерина в 2-й основной группе связь оказалась слабой $-r=+0,287$ и $r=+0,254$ ($P<0,01$).

Среди изученного широкого спектра противовоспалительных интерлейкинов максимальное повышение в сыворотке крови у пациентов 2-й основной группы характерно для ИЛ-8, составившее $49,2 \pm 3,1$ пг/мл против $22,5 \pm 2,6$ пг/мл и $5,2 \pm 1,6$ пг/мл в контрольной и 1-й основной группе ($P<0,001$). Значительно у больных АГ при МС пожилого возраста повысились ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, но уровень противовоспалительных интерлейкинов достоверно снизился. Наибольший риск в прогрессировании АГ при МС представляют ИЛ-8 (ОШ=7,338), ИЛ-1 β (ОШ=4,934), ИЛ-4 (ОШ=4,284) и ИЛ-10 (ОШ=3,627).

Созданная прогностическая модель по наиболее информативным интерлейкинам адекватна по критерию Фишера ($F_{расч.}=68,281 > F_{табл.}=25,218$).

Корреляционный анализ между уровнем интерлейкинов и параметрами психоэмоционального статуса выявил наличие умеренной прямой связи ИЛ-8, ИЛ-1 β с уровнем личностной тревожности ($r=+0,422$ и $r=+0,387$, $P<0,05$) в 2-й основной группе и в контрольной группе ($r=+0,363$ и $r=+0,452$, $P<0,05$). С содержанием ИЛ-4 и уровнем когнитивных нарушений установлена обратная слабая связь ($r=-0,271$ и $r=-0,218$, $P<0,05$) соответственно.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой диагностической и прогностической значимости ЛПНП, общего холестерина, ИЛ-8, ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-10 и наличии связи между показателями липидного, интерлейкинового статуса с психоэмоциональным состоянием пациентов пожилого и среднего возраста с АГ при МС.

Клиническое обоснование использования хронотерапии у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме пожилого возраста

Клиническое обоснование антигипертензивной хронотерапии у пожилых пациентов с АГ при МС проведено на основе данных суточного мониторирования АД с определением суточного профиля АД, показателей циркадианных биоритмов систолического, диастолического, пульсового АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС).

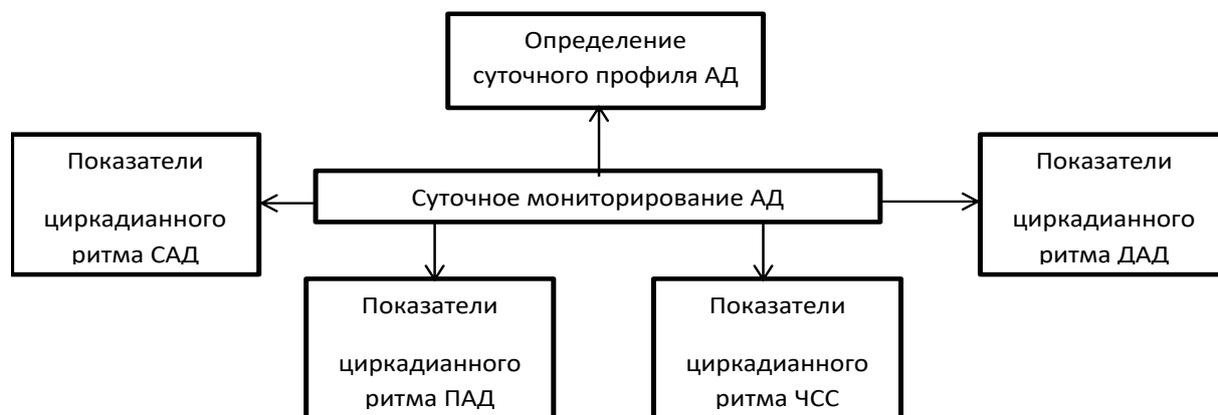


Рисунок 2 - Клиническое обоснование хронотерапевтического подхода к лечению больных АГ при МС в пожилом возрасте

Среди обследованных больных пожилого возраста с АГ при МС, суточный профиль dipper выявлен в $22,4\pm 3,1\%$ случаев, non-dipper – в $33,3\pm 3,5\%$, over-dipper - в $8,2\pm 2,0\%$, night-peakers - в $36,0\pm 3,5\%$ случаев. Следовательно, среди пожилых пациентов с АГ при МС преобладают достоверно пациенты с нарушенным ритмом снижения АД в ночные часы, что следует считать первым условием, обуславливающим предпочтительность хронотерапии по сравнению с традиционным медикаментозным лечением.

Определение показателей циркадианных ритмов систолического, диастолического, пульсового АД и ЧСС выявило достоверные различия по всем рассчитанным параметрам, свидетельствующим о наличии десинхроноза (таблица 4).

Таблица 4-Показатели циркадианного ритма систолического и диастолического АД у пожилых пациентов с МС и АГ (M±m)

Показатель биоритма	Систолическое АД	Диастолическое АД	P
Период, час	25,2±1,2	20,1±1,3	<0,01
Акрофаза, час	21,4±0,4	17,2±0,3	<0,001
Амплитуда, мм рт.ст.	19,3±1,2	10,5±0,9	<0,001
Ортофаза, час	10,2±0,8	6,3±0,9	<0,01

Так, период систолического АД статистически значимо более продолжительный (25,2± 1,2 часа), чем диастолического АД (20,1± 1,3 часа) и пульсового АД (22,8±0,6 часа). У больных с АГ при МС пожилого возраста наблюдается рассогласование акрофаз систолического, диастолического, пульсового АД и ЧСС, приходящихся на 21,4± 0,4 часа, 20,1± 1,3 часа, 20,2± 0,5 часа и 13,5± 0,2 часа соответственно.

Установлено несовпадение акрофаз данных биоритмов. Различной оказалось амплитуда колебаний циркадианных ритмов гемодинамики. Выявленные временные рассогласования суточных биоритмов систолического, диастолического, пульсового АД и ЧСС у пожилых больных с АГ при МС показывают более оправданным применение хронотерапевтического подхода, нежели традиционной схемы лечения. В связи с этим более обоснованным является проведение превентивной антигипертензивной хронотерапии и хронотерапии в вечернее время, поскольку акрофазы систолического, пульсового АД приходятся на период 20.00 – 21.00 часов и среди больных превалирует лица с недостаточным снижением АД в ночное время суток.

Влияние антигипертензивной хронотерапии фиксированной комбинацией амлодипина, лизиноприла и розувастатина на частоту жалоб, офисное артериальное давление и синхронизацию показателей циркадианных ритмов гемодинамики

На фоне превентивной хронотерапии ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина через 6 месяцев у пожилых больных АГ при МС достоверно уменьшилась распространенность 5 кардиологических жалоб (одышка, боли в сердце в покое, при нагрузке, иррадиация болей, сердцебиение) против 3 жалоб в контроле (одышка, боли в сердце в покое и при нагрузке). Неврологические жалобы (эмоциональная лабильность, повышенная раздражительность, утомляемость и др.) на момент завершения наблюдения отсутствовали у 48,4±6,3%, 55,6±6,2% и 51,7±6,6% пациентов 2-й, 1-й основной и контрольной групп, а когнитивные жалобы – у 62,9±6,1%, 60,3±6,2% и 58,6±6,5 (P>0,05). Не установлено достоверных различий и в динамике антропометрических показателей.

Превентивная хронотерапия ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина обеспечила достоверное снижение офисного систолического АД со $164,3 \pm 4,3$ до $126,4 \pm 3,2$ мм рт.ст. с градиентом $-23,07\%$. При хронотерапии в вечерние часы систолическое АД уменьшилось со $162,8 \pm 3,7$ до $133,4 \pm 2,9$ мм рт.ст. с градиентом $-18,06\%$, в контрольной группе отмечено снижение со $163,8 \pm 3,8$ до $139,7 \pm 2,9$ мм рт.ст. Офисное диастолическое АД в 2-ой, 1-й основной и контрольных группах понизилось со $102,7 \pm 1,8$ до $83,6 \pm 1,4$ мм рт.ст., со $100,9 \pm 1,7$ до $92,4 \pm 1,1$ мм рт.ст, и с $98,7 \pm 1,8$ до $92,8 \pm 1,6$ мм.рт.ст. Целевое офисное АД у пациентов с АГ при МС в 2-ой основной группе достигнуто в $82,3 \pm 4,8\%$ случаев, в 1-й основной группе в $73,0 \pm 5,6\%$ и в $70,6 \pm 5,8\%$ случаев в контроле.

Под влиянием превентивной хронотерапии ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина произошло достоверное увеличение с $19,4 \pm 5,0\%$ до $61,3 \pm 6,2\%$ числа пациентов с физиологическим суточным профилем АД (dipper). В 1-й основной группе через 6 месяцев лечения количество больных с профилем dipper также достоверно выросло с $25,4 \pm 5,5\%$ до $52,4 \pm 6,3\%$, в контроле с $17,2 \pm 5,0\%$ до $34,5 \pm 6,2\%$. Одновременно произошло снижение удельного веса пациентов, относящихся к non – dipper, с $32,3 \pm 5,9\%$ до $6,5 \pm 3,1\%$, и с $34,9 \pm 6,0$ до $12,7 \pm 4,2\%$, с $29,3 \pm 6,0\%$ до $15,5 \pm 4,8\%$ соответственно ($P < 0,001$). Во всех группах несущественно уменьшилось количество больных с ночной гипертензией (night-peakers) и суточным профилем АД over – dipper.

Реализованная превентивная хронотерапия ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина обеспечила синхронизацию периодов, акрофаз и ортофаз систолического и диастолического АД (таблица 5). В 1-й основной и контрольной группе, несмотря на улучшение хронограммы, синхронизации данных биоритмов не удалось достигнуть.

Таблица 5 - Влияние ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина на синхронизацию показателей циркадианных ритмов систолического и диастолического АД у пожилых больных АГ при МС ($M \pm m$)

Показатель биоритма	Систолическое АД		Диастолическое АД	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Контрольная группа				
Период, час	$24,9 \pm 1,1^*$	$24,5 \pm 0,9^{**}$	$21,3 \pm 0,9^*$	$21,8 \pm 1,0^{**}$
Акрофаза, час	$21,0 \pm 0,2^*$	$20,3 \pm 0,3^{**}$	$18,1 \pm 0,2^*$	$17,4 \pm 0,3^{**}$
Амплитуда, мм.рт.ст	$18,6 \pm 0,8^*$	$15,7 \pm 0,7^{**}$	$11,2 \pm 1,0^*$	$9,7 \pm 0,8^{**}$
Ортофаза, час	$10,7 \pm 0,6^*$	$9,4 \pm 0,7^{**}$	$6,8 \pm 0,6^*$	$7,6 \pm 0,7^{**}$
1-я Основная группа				
Период, час	$25,3 \pm 1,0^*$	$23,9 \pm 0,8^{**}$	$20,0 \pm 0,7^*$	$21,1 \pm 1,0^{**}$
Акрофаза, час	$21,5 \pm 0,3^*$	$20,8 \pm 0,2^{**}$	$17,3 \pm 0,2^*$	$18,2 \pm 0,3^{**}$
Амплитуда, мм.рт.ст	$19,2 \pm 0,9^*$	$13,4 \pm 1,1^{**}$	$10,4 \pm 1,1^*$	$5,7 \pm 1,0^{**}$
Ортофаза, час	$10,1 \pm 0,7^*$	$10,7 \pm 0,8^{**}$	$6,1 \pm 0,5^*$	$7,0 \pm 0,5^{**}$
2-я Основная группа				

Период, час	25,1±1,2*	24,2±0,9	20,2±0,8*	23,8±0,7*
Акрофаза, час	21,3±0,3 *	19,4±0,2	17,3±0,2*	19,0±0,3
Амплитуда, мм.рт.ст	19,4±1,1*	11,6±0,9**	10,6±0,6*	5,8±0,6**
Ортофаза, час	10,3±0,7*	9,2±0,6	6,5±0,4*	8,4±0,5

*Достоверное различие показателей биоритмов систолического и диастолического АД до лечения.

**Достоверное различие показателей биоритма систолического и диастолического после лечения.

Установлено статистически значимое влияние режима превентивной хронотерапии ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина на синхронизацию периода пульсового АД с периодом систолического и диастолического АД и отсутствие влияния на продолжительность периода ЧСС. Кроме того, к моменту завершения наблюдения произошла синхронизация акрофаз пульсового АД и ЧСС, но сохранилось рассогласование ортофаз. В 1-й основной и контрольной группе отмечена синхронизация периода пульсового АД с одноименными параметрами систолического и диастолического АД и десинхронозакрофаз, амплитуды и ортофаз циркадианных ритмов пульсового АД и ЧСС.

Среди показателей суточного мониторирования АД в дневные часы у пожилых больных с АГ при МС под действием антигипертензивной превентивной хронотерапии ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина наиболее выражено понизился индекс времени диастолического АД с 43,4±2,8% до 16,5±2,5% и систолического АД с 60,2±3,5% до 32,7±3,1% (P<0,001). В контрольной и 1-й основной группах указанные параметры снизились с 40,5±2,9% до 25,2±3,0%, и с 61,0±3,2% до 38,4±2,9%, и с 41,6±2,4% до 32,8±2,5%, с 58,7±3,2% до 47,1±3,1% соответственно. В 2-й основной группе более значительно, чем в других группах уменьшились величины систолического и диастолического АД, величины их вариабельности. В ночной период изменение показателей суточного мониторирования АД характеризуется большей рефрактерностью. Несмотря на улучшение всех показателей оно было менее выраженным на фоне вечернего и традиционного приема ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина, чем при превентивной хронотерапии.

Влияние антигипертензивной хронотерапии фиксированной комбинацией амлодипина, лизиноприла и розувастатина на липидный и углеводный обмен

Спустя 6 месяцев после проведенной превентивной и вечерней хронотерапии ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина наблюдалась нормализация показателей липидного обмена с некоторыми отличиями (таблица 6), за исключением лептина. Однако превентивная хронотерапия вызвала достоверное снижение лептина и недостоверное уменьшение при вечерней хронотерапии и в контрольной группе. В 2-й основной группе индекс инсулинорезистентности достиг референсных величин, а в 1-й основной группе и контроле лишь уменьшился, оставаясь выше границ нормы. Индекс НОМА –

IR после лечения достоверно снизился с $3,17 \pm 0,4$ до $1,45 \pm 0,2$ в 2-й основной и с $3,39 \pm 0,4$ до $1,80 \pm 0,2$ в 1-й основной группах, индекс Саго повысился с $0,47 \pm 0,04$ до $0,83 \pm 0,05$ и с $0,42 \pm 0,03$ до $0,65 \pm 0,04$, уровень иммунореактивного инсулина достоверно снизился с $12,31 \pm 1,12$ до $6,27 \pm 1,0$ мк Ед/мл и с $13,42 \pm 1,1$ до $7,92 \pm 0,9$ мк Ед/мл соответственно. Содержание глюкозы при всех вариантах терапии практически не изменилось.

Таблица 6 - Динамика параметров липидного обмена на фоне лечения ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина у пациентов с АГ при МС пожилого возраста ($M \pm m$)

Название показателя, единица измерения	Контрольная группа		1-я Основная группа		2-я Основная группа	
	перед лечением	после лечения	перед лечения	после лечения	перед лечения	после лечения
Общий холестерин, ммоль/л	$6,5 \pm 0,2$	$4,0 \pm 0,2^*$	$6,9 \pm 0,3$	$4,2 \pm 0,2^*$	$6,8 \pm 0,3$	$3,9 \pm 0,2^*$
ЛПНП, ммоль/л	$5,4 \pm 0,3$	$2,6 \pm 0,2^*$	$5,8 \pm 0,4$	$2,5 \pm 0,2^*$	$5,6 \pm 0,3$	$2,3 \pm 0,2^*$
ЛПОНП, ммоль/л	$0,8 \pm 0,2$	$0,6 \pm 0,1^*$	$0,9 \pm 0,2$	$0,4 \pm 0,1^*$	$0,7 \pm 0,1$	$0,4 \pm 0,1^*$
ЛПВП, ммоль/л	$0,9 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,2^*$	$1,2 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,3^*$	$1,0 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,2^*$
Триглицериды, ммоль/л	$3,4 \pm 0,3$	$1,6 \pm 0,2^*$	$2,9 \pm 0,4$	$1,4 \pm 0,2^*$	$3,2 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,3^*$
Коэффициент атерогенности	$6,2 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,3^*$	$4,8 \pm 0,2$	$2,2 \pm 0,2^*$	$5,8 \pm 0,3$	$1,8 \pm 0,3^*$
Лептин, нг/мл	$32,5 \pm 2,1$	$21,8 \pm 1,9^*$	$30,0 \pm 2,5$	$23,2 \pm 2,1^*$	$33,6 \pm 2,2$	$21,0 \pm 2,0^*$

* Достоверное различие в сравнении с исходной величиной.

Прием ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина в режиме превентивной хронотерапии, фиксированное вечернее и утреннее время не оказывает значимого влияния на содержание калия и натрия, мочевины, активность аспартат - и аланинаминотрансферазы, за исключением повышения креатинина.

Превентивная хронотерапия ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина является более эффективной по показателям липидного и углеводного обмена.

Влияние хронофакмакотерапии фиксированной комбинацией амлодипина, лизиноприла и розувастатина на когнитивные, тревожно – депрессивные нарушения и качество жизни пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией при метаболическом синдроме

Улучшение когнитивных функций после лечения достигнуто у большего числа пожилых пациентов в 2-й основной группе ($39,4 \pm 6,0\%$) против $22,8 \pm 5,3\%$ в 1-й основной группе ($P < 0,05$). Уровень ситуативной тревожности, равный после лечения $27,5 \pm 1,9$, $32,1 \pm 2,0$ и $30,6 \pm 1,8$ балла, достоверно не различался. Однако превентивная хронотерапия ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина оказалась более эффективной по уровню личностной тревожности – $23,8 \pm 2,0$ и $29,4 \pm 1,9$ балла соответственно в 2-й основной и 1-й основной группах ($P < 0,05$). Оба варианта хронотерапии снизили степень депрессивных нарушений, но в обеих группах после лечения они расценивались как расстройства депрессивного спектра.

Использование ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина в вечерние часы и по традиционной схеме позволило повысить качество жизни менее значительно, чем при превентивной хронотерапии больных пожилого возраста с АГ при МС. Преимущество превентивной хронотерапии ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина установлено по большинству составляющих качества жизни, за исключением жизнеспособности и общего здоровья. Особенно значительное превосходство превентивной хронотерапии в сравнении с вечерним приемом ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина выявлено по ролевому физическому функционированию ($48,6 \pm 2,4$ и $40,1 \pm 2,3$ балла после лечения) и социальному функционированию – $58,3 \pm 2,6$ и $48,6 \pm 2,5$ балла соответственно.

Фармако – экономический анализ эффективности превентивной хронотерапии ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина больных с АГ при МС в пожилом возрасте по коэффициенту “затраты – эффективность” показывает, что данный коэффициент составляет 59,4, при применении ФК в вечернее время в той же дозировке – 66,9, а при традиционной терапии в той же дозе 69,3. Это свидетельствует о преимуществе превентивной хронотерапии ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина.

ВЫВОДЫ

1. Формирование артериальной гипертензии при метаболическом синдроме в пожилом возрасте происходит на фоне полиморбидной патологии сердечно-сосудистого и некардиологического профиля и сопровождается выраженным снижением в 31,2% памяти и 24,0% концентрации внимания, средним уровнем ситуативной ($41,2 \pm 1,5$ балла) и личностной ($48,3 \pm 2,0$ балла) тревожности, расстройствами депрессивного спектра в 39,2%.

2. Ведущими нарушениями липидного обмена и системного цитокинового статуса, повышающими риск развития артериальной гипертензии при метаболическом синдроме в пожилом возрасте, выступают липопротеиды низкой плотности (ОШ=9,360), общий холестерин (ОШ=6,489), провоспалительные интерлейкины 8 (ОШ=7,338), 1β (ОШ=4,934) и противовоспалительные интерлейкины 4 (ОШ=4,284) и 10 (ОШ=3,627), с доминированием вклада первых. Созданные регрессионные модели обеспечивают прогнозирование прогрессирования артериальной гипертензии при метаболическом синдроме у больных пожилого возраста.

3. Развитие артериальной гипертензии при метаболическом синдроме вызывает увеличение числа пациентов с нарушенным (атипичным) ритмом снижения артериального давления до 77,6%, десинхронизацию периодов систолического, диастолического, пульсового артериального давления с продолжительностью $25,2 \pm 1,2$ часа, $20,1 \pm 1,3$ часа и $22,8 \pm 0,6$ часа соответственно; акрофаз, приходящихся на $21,4 \pm 0,4$ часа, $17,2 \pm 0,3$ часа и $20,2 \pm 0,5$ часа; несовпадение ортофаз на 1,9-3,9 часа и существенные колебания систолического, диастолического и пульсового артериального давления от 10,5 до 30,6 мм рт. ст.

4. Превентивная хронотерапия, вечерний и утренний приём фиксированной комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина больными артериальной гипертензией при метаболическом синдроме обеспечивают достижение целевого артериального давления в 82,3%, 73,0% и 70,6% случаев соответственно, увеличение числа пациентов с физиологическим циркадианным ритмом артериального давления до 61,3%, 52,4% и 34,5% соответственно, синхронизацию периодов, акрофаз, ортофаз систолического, диастолического, пульсового артериального давления при первом варианте и тенденцию к нормализации указанных параметров при втором варианте лечения, что указывает на преимущество превентивной хронотерапии.

5. Антигипертензивная хронотерапия фиксированной комбинацией амлодипина, лизиноприла и розувастатина у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме в пожилом возрасте вызвала нормализацию липидного обмена (кроме лептина), снижение иммунореактивного инсулина, улучшение индексов Caro, HOMA-IR, являлась безопасной, в равной степени снизила ситуативную тревожность. Однако превентивная хронотерапия в сравнении с вечерним и утренним приёмом фиксированной комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина достоверно снижает содержание лептина до 21,0 против 23,2 и 21,8 нг/мл, повышает число больных с улучшением когнитивных функций до 39,4% против 22,8% и 20,7%, уменьшает личностную тревожность до 23,8 против 29,4 и 30,7% баллов соответственно и значительно повышает социальное функционирование и ролевое физическое функционирование.

6. Превентивная хронотерапия является более эффективной по большинству клинико-лабораторных показателей и низкому коэффициенту «затраты-эффективность», составившего 59,4 против 66,9 в 1-й основной и 69,3 - в контрольной группе.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для обоснования антигипертензивной хронотерапии у гериатрических больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме рекомендуется определять показатели циркадианных ритмов гемодинамики.

2. Пациентам с артериальной гипертензией при метаболическом синдроме в пожилом возрасте для коррекции артериального давления и липидного профиля целесообразно проводить превентивную антигипертензивную хронотерапию фиксированной комбинацией амлодипина, лизиноприла и розувастатина в дозе 5/10/10 мг.

3. Для оценки эффективности хронотерапии у пожилых больных с артериальной гипертензией при метаболическом синдроме предлагается использовать наиболее информативные показатели липидного обмена (липопротеиды низкой плотности, общий холестерин) и интерлейкинового статуса (интерлейкины 8, 1 β , 4, 10).

4. Для прогнозирования прогрессирования артериальной гипертензии при метаболическом синдроме в пожилом возрасте рекомендуется применять

разработанные прогностические модели по информативным интерлейкинам и липопротеидам (липопротеиды низкой плотности, общий холестерин).

5. При проведении базисной терапии артериальной гипертензии при метаболическом синдроме необходимо учитывать гериатрические проявления данной патологии и степень когнитивных и тревожно-депрессивных нарушений для повышения приверженности пожилых пациентов и коррекции антигипертензивного лечения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшая разработка данной темы предусматривает исследование образа жизни как краеугольного направления в профилактике метаболического синдрома с артериальной гипертензией не только в пожилом, но и молодом возрасте, а также совершенствование антигипертензивной хронотерапии посредством реализации новых фиксированных полнодозовых комбинаций, выявлении наиболее прогностически значимых параметров её эффективности и проведении фармакоэпидемиологического анализа на основе ориентировочных суточных доз гипотензивных препаратов в различных регионах и лечебно-профилактических учреждениях.

Список работ по теме диссертации

Публикации в журналах из перечня ВАК

1. **Маркелова, Е.А.** Фармакоэпидемиология использования гипотензивных препаратов в сельских районах области / Маркелов М.Ю., Харьков С.В., Маркелова Е.А.// Вестник новых медицинских технологий.-2011. - Т.ХVIII, №2. - С.15-19.
2. **Маркелова, Е.А.** Многомерный математический анализ заболеваемости гипертонической болезнью и других болезней сердечно-сосудистой системы /Агарков Н.М., Маркелов М.Ю. Маркелова Е.А.// Вестник новых медицинских технологий. -2011.-Т.ХVIII, №2.-С.69-72.
3. **Маркелова, Е.А.** Уровень потребления гипотензивных препаратов в городской больнице и его краткосрочный прогноз /Маркелов М.Ю., Маркелова Е.А. //Клиническая фармакология и терапия. -2011.-Т.20, №4.-С.82-86.
4. **Маркелова, Е.А.** Маркелов М.Ю. Анализ показателей артериального давления в утренние и вечерние часы у больных пожилого возраста с метаболическим синдромом /Маркелова, Е.А. Маркелов М.Ю.// Системный анализ и управление в биомедицинских системах. -2019.-Т.18,№3-С.26-29.
5. **Маркелова, Е.А.** Особенности метаболического синдрома в пожилом возрасте /Маркелов М.Ю., Маркелова Е.А., Семененко Т.А.// Системный анализ и управление в биомедицинских системах. -2019.-Т.18,№3-С.100-105.
6. **Маркелова, Е.А.** Ассоциация нарушений липидного, углеводного обмена с показателями артериального давления в утренние и вечерние часы у пациентов с метаболическим синдромом пожилого возраста /Маркелова Е.А.,

Лютай Ю.А.// Научные результаты биомедицинских исследований. -2020.- Т.6,№1-С.126-134.

7. **Маркелова Е.А.** Новая трехкомпонентная фиксированная комбинация амлодипина, лизиноприла, и розувастатина в лечении пожилых пациентов с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией и её безопасность// Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.- 2020., № 1-С.42-54.

Тезисы докладов

8. **Маркелова, Е.А.** Фармакоэпидемиологическая оценка тенденций потребления антигипертензивных препаратов в городских территориях //Медико-экологические информационные технологии – 2011: Сборник материалов XIV Международной научно-технической конференции.- Курск, 2011.-С. 171-175.

9. **Маркелова, Е.А.** Особенности фармакотерапии у больных различного возраста с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией // Актуальные проблемы медицины и геронтологии: Материалы международной научно-практической конференции. –М.,2018.-С.9-14.

10. **Маркелова, Е.А.** Артериальная гипертензия и метаболический синдром у пожилых// Актуальные проблемы медицины и геронтологии: Материалы международной научно-практической конференции. –М.,2018.-С.15-20.

11. **Маркелова, Е.А.** Артериальная гипертензия, ишемическая болезнь и метаболический синдром в пожилом возрасте /Маркелова Е.А., Семененко Т.А. // Интегративные тенденции в медицине и образовании -2019:Сборник научных статей -. Курск, 2019. –Т.3,- С.58-61.

12. **Маркелова, Е.А.** Семененко Т.А. Современные подходы к антигипертензивной терапии у пожилых больных с сочетанным метаболическим синдромом // Интегративные тенденции в медицине и образовании -2019: Сборник научных статей -. Курск, 2019. –Т.3, - С.61-64.

13. **Маркелова, Е.А.** Анализ факторов риска метаболического синдрома в пожилом возрасте // Биотехнические, медицинские и экологические системы, измерительные устройства и робототехнические комплексы – Биомедсистемы -2019: Сб. тр. XXXII Всерос. науч.-техн. конф. студ., мол. ученых и спец., 4-6 декабря 2019. - Рязань, 2019.-С.56-58.

14. **Маркелова, Е.А.** Метаболический синдром и артериальная гипертензия у больных пожилого возраста // Биотехнические, медицинские и экологические системы, измерительные устройства и робототехнические комплексы –Биомедсистемы -2019: сб. тр. XXXII Всерос. науч.-техн. конф. студ., мол. ученых и спец., 4-6 декабря 2019. - Рязань, 2019.-С.55-56.

15. **Маркелова Е.А.** Патологические отклонения интерлейкинов при метаболическом синдроме с артериальной гипертензией в пожилом возрасте // Интегративные тенденции в медицине и образовании – 2019: Сборник научных статей. – Курск, 2019. – Т.4. – С.41-43.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия,
АД – артериальное давление,
ГИ – гиперинсулинемия,
ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента,
ИБС – ишемическая болезнь сердца,
ИЛ – интерлейкины,
ИМТ – индекс массы тела,
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности,
ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности,
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности,
МС – метаболический синдром,
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе,
ОШ – отношение шансов,
СД – сахарный диабет,
ТГ – триглицериды,
ФК – фиксированная комбинация,
ХСН – хроническая сердечная недостаточность,
ЧСС – частота сердечных сокращений.